

## **A la recerca de biomarcadors sistèmics per al diagnòstic preclínic de la demència**

Com a conseqüència natural de l'envelliment de la població s'ha produït un augment de la prevalença mundial de malalties degeneratives relacionades amb l'edat, com ara la demència. La demència és una síndrome caracteritzada pel deteriorament de la funció cognitiva que no forma part del procés normal d'envelliment. Afecta memòria, pensament, orientació, comprensió, càlcul, capacitat d'aprenentatge, llenguatge i judici. Malgrat tot, el nivell de consciència mental no es veu alterat. Aquest deteriorament de la funció cognitiva se sol acompanyar, i en ocasions fins i tot és precedit, pel deteriorament del benestar emocional, social o de la motivació. Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), la demència representa la setena causa global de mortalitat, i arriba a ser la segona causa en els països de renda alta. Actualment, hi ha una prevalença mundial aproximada de 50 milions de persones i una incidència de gairebé 10 milions de casos nous cada any.

La demència pot resultar de diferents malalties o lesions que afectin el cervell directament o indirectament. La malaltia d'Alzheimer és la forma més freqüent i representa al voltant del 60-70% dels casos. Altres tipus principals de demència són la demència vascular, la demència per cossos de Lewy i un grup de malalties que poden contribuir a la demència fronto-temporal, tot i que moltes vegades els límits entre aquests subtipus són difusos i les formes mixtes coexisteixen.

Clínicament, la malaltia d'Alzheimer es caracteritza per la disfunció cognitiva, i n'és la pèrdua de memòria el símptoma principal. Aquesta simptomatologia progressiva és conseqüència de les alteracions anatòmiques que tenen lloc a escala cerebral. Els principals trets distintius d'aquesta malaltia són l'acumulació extracel·lular de pèptid  $\beta$  amiloide i la hiperfosforilació intracel·lular de la proteïna Tau, que condueixen a una pèrdua de sinapsi neuronal i degeneració de diferents àrees cerebrals. Actualment, no hi ha marcadors específics que puguin confirmar el diagnòstic, i és la combinació de

proves d'imatge cerebrals juntament amb l'avaluació clínica el que s'utilitza a dia d'avui per fer el diagnòstic. La supervivència després del diagnòstic és molt variable, i oscil·la de mitjana entre 1,1 i 8,5 anys.

Tot i que l'edat és el factor de risc principal de la demència, aquesta no n'és una conseqüència inevitable de l'envelliment. A més, la demència no afecta exclusivament la gent gran; també existeix la demència d'aparició precoç, que afecta persones abans dels 65 anys (aquesta representa fins a un 9% dels casos). S'ha demostrat que la pràctica regular d'activitat física, evitar el tabac i l'alcohol, controlar el pes corporal, seguir una dieta sana i mantenir una pressió arterial, nivells sanguinis de colesterol i glucosa adequats són factors relacionats amb la prevenció d'aquesta patologia. Altres factors de risc associats a la demència són la depressió, l'aïllament social i la inactivitat cognitiva.

### **Biomarcadors associats a la demència**

Quant al sistema nerviós central (SNC), disposem dels biomarcadors del líquid cefaloraquídi (LCR). En l'LCR dels pacients amb Alzheimer trobem una disminució dels nivells de  $\beta$ -amiloide (degut a una disminució en l'eliminació d'aquesta substància) i un augment de la proteïna Tau. No obstant això, els nivells de proteïna Tau i de  $\beta$ -amiloide en l'LCR no es correlacionen amb els seus nivells en plasma.

Un altre punt que cal tenir en compte és el metabolisme del colesterol. Aquest està estrictament regulat en l'SNC, ja que tot el colesterol disponible se sintetitza *in situ*, i els dèficits pel que fa a síntesi, transport o catabolisme estan relacionats amb alteracions neurològiques com ara la malaltia d'Alzheimer. De fet, diferents estudis epidemiològics han demostrat que nivells alts de colesterol es correlacionen amb l'acumulació de  $\beta$ -amiloide i amb risc de desenvolupar Alzheimer. En general, la taxa de síntesi de colesterol excedeix la necessitat, i, en compensació, existeixen diferents vies excretores. La principal via d'excreció comporta la transformació del colesterol en el

metabòlit 24(S)-hidroxicolesterol, substància capaç de travessar la barrera hematoencefàlica cap al flux sistèmic.

També s'ha observat que les persones amb Alzheimer presenten uns nivells més baixos de colesterol transportat en les lipoproteïnes d'alta densitat (colesterol HDL). L'apolipoproteïna E (ApoE) és el principal component d'unes partícules anàlogues a les lipoproteïnes d'alta densitat que es troben en l'LCR i que duen a terme unes funcions molt similars en l'SNC. La variant genètica de l'al·lel E4 de l'ApoE és el principal factor de risc genètic per a l'Alzheimer esporàdic. S'ha vist com els portadors d'aquests al·lells presenten una clara alteració en l'aclariment del  $\beta$ -amiloide, reducció en l'eliminació del colesterol, reducció del metabolisme de la glucosa, disrupció de la barrera hematoencefàlica, així com una aparició de la malaltia més precoç, severa i de progressió més ràpida.

Per altra banda, existeix evidència científica que certes substàncies relacionades amb el metabolisme lipídic, associades a estats proinflamatoris o alliberades a la circulació sistèmica des de l'SNC, han demostrat estar associades a diferents graus de deteriorament cognitiu. A dia d'avui, alguns dels marcadors que s'han associat a la presència d'Alzheimer són la proteïna Tau, la prohormona pancreàtica, l' $\alpha$ 2-macroglobulina, la proteïna del complement C3, l' $\alpha$ 1-antitripsina, l'ApoE, la proteïna C reactiva, l'adiponectina, el cortisol i el colesterol.

Respecte a tots aquests biomarcadors, en una revisió sistemàtica es va veure com la prohormona pancreàtica, l'ApoE, l' $\alpha$ 2-macroglobulina, el complement C3 i l' $\alpha$ 1-antitripsina eren les proteïnes que es trobaven de manera més consistent alterades en diferents estudis prospectius de persones amb Alzheimer.

Se sap que la malaltia d'Alzheimer té una fase preclínica de 15-20 anys abans que es presentin els primers símptomes. Actualment, hi ha sobre la taula la hipòtesi que perquè els tractaments siguin efectius, i puguin retardar, o fins i tot aturar, la progressió de la malaltia s'haurien d'administrar en aquesta fase. La prevenció i el tractament

precoç són eines fonamentals per millorar el maneig assistencial de la malaltia. No obstant això, el principal problema que presenten els biomarcadors de l'LCR és que no es poden utilitzar com a mètode de cribatge poblacional, ja que són invasius. Així doncs, l'estudi d'uns biomarcadors, poc invasius i poc costosos, que detectin aquesta fase preclínica, permetrien iniciar el tractament abans o fins i tot prevenir l'aparició de la simptomatologia. Aquests biomarcadors també podrien ser utilitzats per monitorar l'efectivitat dels tractaments.

Per tot això, un dels objectius actuals, tant de la salut pública com de la neurociència, és la recerca d'uns biomarcadors que facilitin un diagnòstic i un tractament precoç, així com un desenvolupament d'estratègies preventives en l'àmbit assistencial.